Santé Canada Health Canada

Ligne directrice

Normes en matière d'études de biodisponibilité comparatives : Formes pharmaceutiques de médicaments à effets systémiques

Date d'adoption: 2012/12/08
Date de modification : 2018/06/08
Date d'entrée en vigueur: 2018/07/01 (pour les soumissions qui seront déposées à partir du 1er septembre 2018)

Canada

Santé Canada a pour mandat d'aider les Canadiens à conserver et à améliorer leur santé. Il s'assure d'offrir des services de santé de grande qualité, et cherche à réduire les risques pour la santé.

Also available in English under the title:
Guidance Document: Comparative Bioavailability Standards: Formulations Used for System Effects

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Téléc. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : publications@hc-sc.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2018

Date de publication : juin 2018

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H13-9/7-2018F-PDF
ISBN : 978-0-660-25515-6
Pub. : 170502

AVANT-PROPOS

Les lignes directrices sont des documents destinés à guider l'industrie et les professionnels de la santé sur la **façon** de se conformer aux politiques et aux lois et règlements qui régissent leurs activités. Elles servent également de guide au personnel lors de l'évaluation et de la vérification de la conformité et permettent ainsi d'appliquer les mandats d'une façon équitable, uniforme et efficace.

Les lignes directrices sont des outils administratifs n'ayant pas force de loi, ce qui permet une certaine souplesse d'approche. Les principes et les pratiques énoncés dans le présent document **pourraient être** remplacés par d'autres approches, à condition que celles-ci s'appuient sur une justification. Ces autres approches devraient être examinées préalablement en consultation avec le programme concerné pour s'assurer qu'elles respectent les exigences des lois et des règlements applicables.

Corollairement à ce qui précède, il importe également de mentionner que Santé Canada se réserve le droit de demander des renseignements ou du matériel supplémentaire, ou de définir des conditions dont il n'est pas explicitement question dans la ligne directrice, et ce, afin que le ministère puisse être en mesure d'évaluer adéquatement l'innocuité, l'efficacité ou la qualité d'un produit thérapeutique donné. Santé Canada s'engage à justifier de telles demandes et à documenter clairement ses décisions.

Registre des révisions du document

Date : 2018/06/08

Changement : l'ajout de la phrase suivante

« Dans les cas où les produits ne sont pas considérées comme étant équivalents du point de vue pharmacologique, les exigences en matière de données et les critères établis dans cette ligne directrice s'appliquent à la détermination de la disponibilité comparative. »

Emplacement (section, paragraphe) : section 1.3

Nature du changement et justification : Cette clarification couvre les cas où, par exemple, différentes formes pharmaceutiques ou formes chimiques avec la même fraction active sont comparées. Par exemple, les cas où la biodisponibilité comparative est évaluée, par opposition à la bioéquivalence.

Changement : modifier le libellé des normes comme suit :

De :

(a) la dernière concentration quantifiable (SSC_T) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre-allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

À :

(a) la dernière concentration quantifiable (SSC_T) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

Emplacement (section, paragraphe) : Section 2.1

Nature du changement et justification : Clarification de la norme

Changement : l'ajout de la phrase suivante

Santé Canada invite les promoteurs à demander une rétroaction écrite de la part de la Division de l'évaluation des produits biopharmaceutiques (DEPB) ou de participer à une réunion de consultation préalable a la soumission pour obtenir davantage de précisions ou des directives particulières au produit.

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1

Nature du changement et justification : Le document fournit une orientation générale. Certaines présentations peuvent exiger des précisions plus précises des exigences. Les promoteurs sont invités à consulter Santé Canada.

Changement : abréviation de la section 2.1.1.10

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1.1.10

Nature du changement et justification : Certaines parties de la présente section ont été transférés à la ligne directrice Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives car l'information était plus pertinent pour la conception de l'étude que de normes.

Changement : Suppression de la section 2.1.1.11

Emplacement (section, paragraphe) : Table des matières et dans la ligne directrice

Nature du changement et justification : La section a été supprimé puisque les données d'urine n'est plus utilisé pour l'évaluation d'une étude comparative de biodisponibilité et l'information est donc plus pertinent.

Changement : modifier le libellé des normes comme suit :

De :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique (SSC_{tau}) de la forme à l'essai par rapport à celle de la forme de référence devrait être compris entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

À :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique (SSC_{tau}) de la forme à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

De :

b) La C_{max} moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait être comprise entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

À :

b) La C_{max} moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait être comprise entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

De :

c) La concentration minimale (C_{min}) moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport ~~à~~ la forme de référence ne devrait pas être inférieure à 80,0 % inclusivement.

À :

c) La concentration minimale (C_{min}) moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport ~~à~~ au produit de référence ne devrait pas être inférieure à 80,0 % inclusivement.

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1.1.1

Nature du changement et justification : Clarification de la norme.

Changement : l'ajout du paragraphe

Les produits pharmaceutiques à libération modifiée pour lesquels on a démontré que les profils de concentration plasmatique multiphasiques faisaient partie intégrante de leur effet thérapeutique feront l'objet d'exigences concernant la surface sous la courbe partielle (SSC partielle) de la concentration en fonction du temps, calculée selon un ou plusieurs intervalles de temps restreints définis après l'administration du produit. Ces exigences s'ajouteront à celles qui s'appliquent déjà normalement lors de l'évaluation de la bioéquivalence (par exemple, SSC et C_{max}).

Les exigences relatives aux paramètres d'évaluation de la SSC partielle des formes pharmaceutiques multiphasiques à libération modifiée seront fondées sur les données recueillies auprès de sources diverses, notamment des publications scientifiques révisées par des pairs et les étiquettes canadiennes approuvées, le cas échéant. Les changements dans le temps des taux de libération au cours d'une journée devraient concorder avec les données de réponse généralement reconnues et cliniquement pertinentes issues d'un programme bien conçu d'essais cliniques randomisés. Plus particulièrement, les exigences fondées sur l'intervalle de confiance à 90 % des mesures de la SSC partielle devraient être respectées. Les intervalles de temps précis qui seront pris en considération pour le calcul de la SSC partielle seront choisis en fonction des données cliniques démontrant l'utilité thérapeutique de chacun des intervalles (par exemple, apparition rapide, dose d'entretien, clairance, patient à jeun/non à jeun). Les intervalles choisis devront être justifi

précisés avant le début de l'étude et être les mêmes pour tous les sujets à l'étude, qu'ils reçoivent le produit à l'essai ou le produit de référence.

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1.1.1

Nature du changement et justification : L'ajout de directives pour multiphasique de produits pharmaceutiques à libération modifiée selon les conseils du Groupe consultatif scientifique sur la forme posologique pharmaceutiques à libération modifiée.

Changement : modifier le libellé de ce qui suit

De :

La surface sous la courbe moyenne relative au moment de la concentration maximale du produit de référence ($SSC_{Réfmax}$) de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence être comprise entre allant de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement

À :

La surface sous la courbe moyenne relative au moment de la concentration maximale du produit de référence ($SSC_{Réfmax}$) de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1.1.5

Nature du changement et justification : Clarification de la norme.

Changement : modifier le libellé des normes et du paragraphe suivant

De :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC* moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à celle de la forme de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 90,0 % à 112,0 % inclusivement.

À :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC* moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 90,0 % à 112,0 % inclusivement.

De :

b) L'intervalle de confiance à 90 % de la C_{max} moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

À :

b) L'intervalle de confiance à 90 % de la C_{max} moyenne relative de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

Emplacement (section, paragraphe) : Section 2.1.1.6

Nature du changement et justification : Clarification de la norme.

Changement : Remplacement du texte au complet.

Emplacement (section, paragraphe) : section 2.1.1.8

Nature du changement et justification : Pour intégrer la politique sur les normes de bioéquivalence pour les produits pharmaceutiques à haute variabilité (2015), qui a remplacé la ligne directrice de 2012 en ce qui a trait à ces produits.

Changement : Révision mineure à la définition de la forme posologique pharmaceutique à libération modifiée pour inclure des formulations des produits pharmaceutiques multiphasiques.

De :

- faire en sorte qu'après l'administration d'une dose unique, les multiples pics et creux des courbes concentration sérique en fonction du temps soient similaires à ceux que l'on obtient après des doses répétées de la forme conventionnelle les courbes de concentration en fonction du temps présentent de multiples pics et creux (c'est-à-dire, forme pharmaceutique multiphasique a libération modifiée).

À :

- faire en sorte qu'après l'administration d'une dose unique les courbes de concentration en fonction du temps présentent de multiples pics et creux (c'est-à-dire, forme pharmaceutique multiphasique a libération modifiée).

Emplacement (section, paragraphe) : Annexe 1

Nature du changement et justification : Version révisée aux fins de clarification.

Changement : L'ajout de la définition de la SSC partielle

Emplacement (section, paragraphe) : Annexe 1

Nature du changement et justification : La définition de nouveau critère (SSC partielle) introduit pour les produits pharmaceutiques à libération modifiée multiphasique.

Changement : La suppression de ce qui suit :

A_{ET} – quantité cumulative de médicament excrétée dans l'urine, mesurée au moment du dernier échantillonnage.

R_{max} – taux maximal d'excrétion urinaire du médicament.

Emplacement (section, paragraphe) : Annexe 1

Nature du changement et justification : Les données sur l'urine n'est plus utilisé pour l'évaluation des études de biodisponibilité comparatives et cette formulation n'est donc plus pertinent.

Table des matières

1. Introduction 9

1.1 Objectifs de la politique 9

1.2 Énoncé de politique 9

1.3 Portée et application 9

2. Conseils pour la mise en œuvre 10

2.1 Normes en matière de bioéquivalence 10

2.1.1 Exceptions nécessitant des modifications aux normes 10

2.1.1.1 Formes pharmaceutiques à libération modifiée 10

2.1.1.2 Médicaments ayant des effets toxiques graves dans l'intervalle posologique normal 11

2.1.1.3 Médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire 11

2.1.1.4 Médicaments ayant une demi-vie d'élimination terminale de plus de 24 heures 12

2.1.1.5 Médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante 12

2.1.1.6 Médicaments à dose critique 12

2.1.1.7 Produits combinés 13

2.1.1.8 Produits pharmaceutiques à haute variabilité (PPHV) 14

2.1.1.9 Médicaments dont les concentrations endogènes sont mesurables 15

2.1.1.10 Médicaments pour lesquels des études de pharmacodynamie peuvent remplacer de façon pertinente les études de biodisponibilité comparatives des formes pharmaceutiques orales 15

Annexe 1 16

Glossaire 16

1. Introduction

1.1 Objectifs de la politique

S'assurer que les promoteurs qui soumettent une présentation de drogue nouvelle disposent des renseignements nécessaires pour se conformer à l'alinéa C.08.002(2)(h), au sous-alinéa C.08.002.1(2)(c)(ii) et au paragraphe C.08.003(3) du Règlement sur les aliments et drogues en ce qui concerne les études de biodisponibilité comparatives et les études de pharmacodynamie comparatives utilisées pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament.

1.2 Énoncé de politique

Lorsque les résultats d'études de biodisponibilité comparatives par rapport à un produit de référence sont soumis pour établir l'innocuité et l'efficacité d'un médicament, les paramètres pharmacocinétiques pertinents devraient être conformes aux normes décrites dans cette ligne directrice.

Lorsque les résultats d'études de pharmacodynamie sont soumis pour établir l'équivalence d'un médicament par rapport à un produit de référence, les paramètres d'évaluation et la méthodologie décrits dans cette ligne directrice devraient être pris en considération.

1.3 Portée et application

Les exigences en matière de données et les critères de bioéquivalence mentionnés dans la présente ligne directrice sont destinés à être appliqués à toutes les études de biodisponibilité comparatives qui fournissent la preuve essentielle de l'innocuité et de l'efficacité d'un produit, et ce, qu'il s'agisse d'un produit d'origine ou d'un produit générique. Dans les cas où les produits ne sont pas considérés comme étant équivalents du point de vue pharmacologique, les exigences en matière de données et les critères établis dans cette ligne directrice s'appliquent à la détermination de la biodisponibilité comparative. Voici des exemples de cas où la ligne directrice s'applique :

a) études de biodisponibilité comparatives visant à confirmer la bioéquivalence de produits génériques au produit de référence canadien.

b) études de transition lorsque la forme pharmaceutique à commercialiser diffère de celle utilisée lors des essais cliniques pivots.

c) études visant à étayer des changements majeurs après l'approbation et des extensions de gamme.

d) études d'innocuité de médicaments non systémiques, lorsque les concentrations systémiques du médicament peuvent être mesurées en vue de l'évaluation de l'innocuité de produits contenant un médicament conçu pour agir localement, par exemple un médicament administré au moyen d'un aérosol-doseur.

e) études de biodisponibilité comparatives à l'appui d'une demande d'identification numérique de drogue (DIN).

Bien que la ligne directrice vise les formes pharmaceutiques orales solides, les principes et les normes qui y sont décrits pourraient aussi s'appliquer, s'il y a lieu, à d'autres formes les suppositoires et les inhalateurs, qui sont destinées à libérer le médicament dans la circulation générale. Le présent document devrait être lu en parallèle avec la ligne directrice connexe de Santé Canada intitulée : Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives.

2. Conseils pour la mise en œuvre

2.1 Normes en matière de bioéquivalence

Le lecteur est prié de consulter la ligne directrice de Santé Canada intitulée Conduite et analyse des études de biodisponibilité comparatives pour obtenir des conseils sur le plan de l'étude, l'analyse statistique et d'autres sujets.

Remarque : Les normes ne sont pas destinées à être utilisées pour la détermination de la bioinéquivalence.

Pour la majorité des médicaments, à l'exception des produits biologiques ultérieurs, les normes suivantes, établies au moyen d'études de biodisponibilité comparatives de type croisé à dose unique, permettent d'établir la bioéquivalence :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps au moment de la dernière concentration quantifiable (SSC_T) du produit à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

b) La concentration maximale (C_{max}) moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

Ces normes devraient être respectées pour les paramètres soumis à une transformation logarithmique et calculés à partir des données mesurées. La différence entre la concentration en médicament mesurée du lot du produit à l'essai et celle du lot du produit de référence utilisé dans l'étude (exprimée sous forme de pourcentage de la concentration indiquée sur l'étiquette) ne devrait pas dépasser 5 %. Des certificats d'analyse indiquant l'activité devraient être produits dans les 6 mois précédant le début de l'étude.

Dans les cas exceptionnels où il est impossible de trouver un lot de produit de référence dont la teneur mesurée diffère de moins de 5 % de celle du produit à l'essai, une correction d'activité peut être acceptable. Si on a recours à une correction d'activité, l'intention doit être précisée au préalable dans le protocole et justifiée. Les résultats de l'essai d'activité du produit à l'essai et du produit de référence devraient être présentés. Dans de tels cas, les normes de bioéquivalence applicables devraient être satisfaites tant pour les données corrigées en fonction de l'activité que pour les données non corrigées.

Ces études devraient généralement être menées chez des sujets à jeun. Cependant, si l'administration d'une dose unique du médicament ou du produit médicamenteux en l'absence d'aliments est associée à un risque sérieux connu lié à l'innocuité, ou si la concentration du médicament après son administration chez des sujets à jeun est trop faible pour être mesurée de façon fiable, une étude bien conçue chez des sujets non à jeun pourrait être acceptable pour l'évaluation de la bioéquivalence. Le promoteur devrait justifier a priori cette approche au moyen de données scientifiques.

Santé Canada invite les promoteurs à demander une rétroaction écrite de la part de la Division de l'évaluation des produits biopharmaceutiques (DEPB) ou de participer à une réunion de consultation préalable à la soumission pour obtenir davantage de précisions ou des directives particulières au produit.

2.1.1 Exceptions nécessitant des modifications aux normes

La méthodologie et les normes qui figurent dans le présent document pourraient devoir être modifiées pour certains ingrédients médicinaux ou produits pharmaceutiques, par exemple ceux qui possèdent une ou plusieurs des caractéristiques décrites ci-dessous.

Dans le cas d'un produit qui possède plus d'une caractéristique parmi celles énumérées ci-dessous, la combinaison de critères la plus rigoureuse s'appliquera.

2.1.1.1 Formes pharmaceutiques à libération modifiée

Les exigences relatives aux formes pharmaceutiques à libération modifiée diffèrent de celles qui s'appliquent aux formes à libération immédiate à cause de la plus forte probabilité d'accroissement de la variabilité inter-

sujets sur le plan de la biodisponibilité, y compris la possibilité de libération massive. Il peut également exister un risque accru d'effets indésirables tels qu'une irritation gastro-intestinale, selon le site de libération du médicament, ou d'absorption ou les deux. Par conséquent, pour toutes les formes à libération modifiée (y compris les formes à libération différée), la bioéquivalence devrait être démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun.

Des études à l'état d'équilibre ne sont généralement pas requises. Toutefois, si une étude à l'état d'équilibre est réalisée, les normes suivantes devraient être respectées :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la moyenne relative de la surface sous la courbe de concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique (SSC_{tau}) de la forme à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait être compris entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

b) La C_{max} moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait être comprise entre 80,0 % - 125,0 % inclusivement.

c) La concentration minimale (C_{min}) moyenne relative à l'état d'équilibre de la forme à l'essai par rapport au produit de référence ne devrait pas être inférieure à 80,0 % inclusivement.

Les produits pharmaceutiques à libération modifiée pour lesquels on a démontré que les profils de concentration plasmatique multiphasiques faisaient partie intégrante de leur effet thérapeutique feront l'objet d'exigences concernant la surface sous la courbe partielle (SSC partielle) de la concentration en fonction du temps, calculée selon un ou plusieurs intervalles de temps restreints définis après l'administration du produit. Ces exigences s'ajouteront à celles qui s'appliquent déjà normalement lors de l'évaluation de la bioéquivalence (par exemple, SSC et C_{max}).

Les exigences relatives aux paramètres d'évaluation de la SSC partielle des formes pharmaceutiques multiphasiques à libération modifiée seront fondées sur les données recueillies auprès de sources diverses, notamment des publications scientifiques révisées par des pairs et les étiquettes canadiennes approuvées, le cas échéant. Les changements dans le temps des taux de libération au cours d'une journée devraient concorder avec les données de réponse généralement reconnues et cliniquement pertinentes issues d'un programme bien conçu d'essais cliniques randomisés. Plus particulièrement, les exigences fondées sur l'intervalle de confiance à 90 % des mesures de la SSC partielle devraient être respectées. Les intervalles de temps précis qui seront pris en considération pour le calcul de la SSC partielle seront choisis en fonction des données cliniques démontrant l'utilité thérapeutique de chacun des intervalles (par exemple, apparition rapide, dose d'entretien, clairance, patient à jeun/non à jeun). Les intervalles choisis devront être justifiés, précisés avant le début de l'étude et être les mêmes pour tous les sujets à l'étude, qu'ils reçoivent le produit à l'essai ou le produit de référence.

2.1.1.2 Médicaments ayant des effets toxiques graves dans l'intervalle posologique normal

Certains médicaments peuvent présenter une toxicité grave dans l'intervalle posologique normal et il peut donc être nécessaire de mener des études chez des patients qui reçoivent déjà le médicament dans le cadre de leur traitement, plutôt que chez des sujets sains. Lorsqu'un médicament est administré de façon chronique, il peut être possible d'étudier la biodisponibilité uniquement pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre. Le produit pharmaceutique à l'essai devra remplacer le produit pharmaceutique de référence sur une période d'au moins cinq demi-vies, si possible, avant l'échantillonnage. La normalisation des conditions de l'étude est essentielle, particulièrement en ce qui concerne l'heure d'administration du médicament et la posture du sujet. Des considérations d'ordre éthique peuvent aussi dicter que ces études soient menées en groupes parallèles plutôt que selon un plan croisé.

Les normes à appliquer dans le cadre de ces études à doses multiples sont celles énumérées pour les formes posologiques à libération modifiée ci-dessus.

2.1.1.3 Médicaments qui présentent une pharmacocinétique non linéaire

Un médicament sera réputé avoir une pharmacocinétique non linéaire d'après une évaluation des publications scientifiques revues par les pairs et l'étiquette canadienne approuvée du médicament.

Pour les médicaments à pharmacocinétique non linéaire qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC supérieures aux augmentations proportionnelles attendues, l'étude de biodisponibilité comparative devrait au moins porter sur la concentration la plus élevée.

Pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire attribuable à une absorption saturable qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC inférieures aux augmentations proportionnelles attendues, l'étude de biodisponibilité comparative devrait au moins porter sur la concentration la plus faible (dose unique).

Pour les médicaments présentant une pharmacocinétique non linéaire attribuable à une solubilité limitée de l'ingrédient médicinal qui, administrés à doses uniques dans l'éventail des concentrations approuvées, entraînent, lorsqu'on accroît la dose, des augmentations de la SSC inférieures aux augmentations proportionnelles attendues, les études de biodisponibilité comparatives devraient au moins porter sur la concentration la plus faible (dose unique) chez des sujets à jeun et la concentration la plus forte chez des sujets à jeun et des sujets non à jeun.

2.1.1.4 Médicaments ayant une demi-vie d'élimination terminale de plus de 24 heures

Pour les médicaments dont la demi-vie d'élimination terminale est supérieure à 24 heures, les normes de bioéquivalence dans les études de biodisponibilité comparatives s'appliqueront à la SSC jusqu'à 72 heures après l'administration de la dose ($SSC_{0\text{-}72h}$) plutôt qu'à la SSC_t. Pour les fins de l'évaluation de la bioéquivalence, il ne sera pas nécessaire de prélever des échantillons plus de 72 heures après la dose, et ce, quelle que soit la demi-vie, car on présume que l'absorption sera terminée chez la plupart des sujets après 72 heures. Les effets de la forme pharmaceutique elle-même devraient avoir pris fin après cette période, car, normalement, tout résidu non absorbé de la forme pharmaceutique ou du médicament aura été éliminé du corps. D'autres plans d'étude, comme des études à groupes parallèles, pourraient être envisagés.

Les autres exigences sont les mêmes que celles décrites à la section 2.1.

2.1.1.5 Médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante

Dans le cas des médicaments pour lesquels la rapidité de la manifestation de l'effet ou de l'absorption est importante pour que les effets thérapeutiques se fassent sentir, par exemple, un analgésique pour le soulagement rapide de la douleur, la norme qui suit devrait être satisfaite en plus des exigences énumérées à la section 2.1.

a) La surface sous la courbe moyenne relative au moment de la concentration maximale du produit de référence ($SSC_{Réfmax}$) de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement.

Le rapport de la $SSC_{Réfmax}$ de chaque sujet devrait être calculé au moyen des valeurs obtenues avec le produit à l'essai et le produit de référence chez ce sujet, et non pas au moyen d'une valeur centrale (moyenne ou médiane) s'appliquant au produit de référence.

Cela ne s'applique qu'aux études de biodisponibilité (bioéquivalence) comparatives. Les présentations qui allèguent une manifestation de l'effet plus rapide que celle du produit de référence pourraient devoir être accompagnées d'autres données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques ou cliniques.

2.1.1.6 Médicaments à dose critique

Les médicaments à dose critique sont des médicaments pour lesquels des différences de dose ou de concentration relativement légères entraînent des échecs thérapeutiques et/ou des réactions indésirables graves proportionnelles à la dose et à la concentration qui peuvent être persistantes, irréversibles, réversibles à longue échéance ou encore mettre la vie en danger. Ces réactions peuvent nécessiter ou prolonger l'hospitalisation, entraîner une invalidité ou une incapacité persistante ou importante, ou entraîner la mort. Les réactions indésirables qui nécessitent une intervention médicale importante pour prévenir l'une de ces issues sont aussi considérées comme graves.

Remarque : Le lecteur trouvera la définition complète d'une réaction indésirable grave à une drogue à l'article C.01.001 du Règlement sur les aliments et drogues.

Pour ces médicaments :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC* moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à celle du produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 90,0 % à 112,0 % inclusivement.

[*SSC applicable au type d'étude et de médicament en question; il pourrait s'agir de la SSC_T, ou de la SSC_{tau} dans une étude à doses multiples, ou de la $SSC_{0\text{-}72h}$ dans le cas de médicaments dont la demi-vie est de plus de 24 heures.]

b) L'intervalle de confiance à 90 % de la C_{max} moyenne relative de la forme à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à125,0 % inclusivement.

Ces exigences doivent être respectées tant chez les sujets à jeun que chez les sujets non à jeun.

Aucune étude à l'état d'équilibre n'est requise pour les médicaments à dose critique, à moins de circonstances exceptionnelles. Si une étude à l'état d'équilibre est requise, l'intervalle de confiance à 90 % de la C_{min} moyenne relative de la forme à l'essai par rapport à la forme de référence devrait aussi se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 % inclusivement.

Vu la nature de ces médicaments, par exemple la possibilité qu'ils entraînent des effets indésirables graves, il faudra peut-être réaliser les études auprès de patients qui reçoivent déjà le médicament dans le cadre d'un traitement plutôt qu'auprès de sujets en bonne santé. La variabilité de l'état clinique des sujets de l'étude est un facteur important dans la détermination de la taille de la cohorte requise pour satisfaire aux normes. Il est fortement recommandé d'avoir un groupe expérimental aussi homogène que possible quant aux sources de variation prévisibles dans l'élimination du médicament.

Dans le cas de l'administration chronique d'un médicament, on pourrait étudier la biodisponibilité uniquement pendant un intervalle posologique à l'état d'équilibre. Il faudrait alors remplacer le produit de référence par le produit à l'essai pendant au moins cinq demi-vies, si possible, avant l'échantillonnage. Des considérations d'ordre éthique pourraient aussi justifier que ces études soient menées en groupes parallèles plutôt que selon un plan croisé.

Actuellement, ces normes s'appliquent notamment aux formes contenant les médicaments suivants :

- cyclosporine
- digoxine
- flecaïnide
- lithium
- phénytoïne
- sirolimus
- tacrolimus
- théophylline, et
- warfarine

Les ajouts ou suppressions à la liste de médicaments ci-dessus peuvent se faire dans deux cas. La Direction des produits thérapeutiques (DPT) peut décider d'apporter des modifications si elle le juge nécessaire. Les modifications peuvent aussi se faire par suite d'une proposition d'un intervenant. Les intervenants peuvent proposer des changements à la liste en fournissant des données pertinentes sur les concentrations et les effets et des pièces justificatives à l'appui, éléments qui seront examinés par la DPT.

2.1.1.7 Produits combinés

Pour toutes les associations médicamenteuses, les paramètres pharmacocinétiques à déclarer et à évaluer sont ceux qui seraient normalement requis de chaque médicament s'il était la seule entité présente dans la forme.

2.1.1.8 Produits pharmaceutiques à haute variabilité (PPHV)

Un produit pharmaceutique peut être considéré comme étant un PPHV si le coefficient de variation (CV) intra-sujets de la SSC applicable pour le produit de référence est supérieur à 30,0 %. La SSC à laquelle s'appliqueront les critères de désignation d'un PPHV et des limites de confiance élargies est la SSC qui est assujettie aux normes de bioéquivalence.

On peut adopter la méthode suivante, qui utilise la bioéquivalence moyenne avec limites élargies reposant sur la variabilité intra-sujets attribuable au produit de référence (mise à l'échelle du produit de référence). Cependant, les médicaments à dose critique ne se prêtent pas à l'application de cette méthode d'élargissement des intervalles de bioéquivalence.

Des données probantes tirées de la littérature scientifique ou des résultats d'études menées avec rigueur doivent être fournis afin d'indiquer que la SSC est hautement variable. La proposition d'élargissement de l'intervalle de bioéquivalence doit être établie a priori dans le protocole de l'étude. Une justification scientifique devrait être fournie pour prouver que la variabilité élevée de l'exposition n'est pas cliniquement significative. Les demandes relatives aux PPHV doivent aussi être appuyées par une justification prouvant que les estimations du CV sont fiables et ne sont pas sensibles à l'incidence de valeurs aberrantes.

En ce qui concerne les PPHV, des études de biodisponibilité comparative répliquées doivent être menées avec le produit de référence (R), lequel doit être administré au moins deux fois pour qu'il soit possible de déterminer la variabilité intra-sujets du produit de référence. Le produit à l'essai (T - pour « test ») devrait être administré soit une fois dans un plan d'étude à trois périodes (RTR, TRR, RRT) ou deux fois dans un plan d'étude à quatre périodes (TRTR, RTRT). Les limites inférieure et supérieure de l'intervalle de bioéquivalence élargi devraient être calculées à l'aide de l'écart-type intra-sujets des valeurs transformées en logarithme de la SSC pour le produit de référence ($é_{MR}$). L'élargissement de l'intervalle de bioéquivalence est permis jusqu'à une largeur maximale allant de 66,7 % à 150,0 % (équivalant à un critère à l'échelle de 57,4 % pour le CV).

Les normes de biodisponibilité comparative suivantes doivent être respectées :

a) L'intervalle de confiance à 90 % de la SSC moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans les limites suivantes :

i) de 80,0 % à 125,0 %, si l'$é_{MR} \leq 0{,}294$ (c'est-à-dire, CV ≤ 30,0 %);

ii) $[\exp(-0{,}76é_{MR}) \times 100{,}0\ \%] - [\exp(0{,}76é_{MR}) \times 100{,}0\ \%]$ si $0{,}294 < é_{MR} \leq 0{,}534$ (c'est-à-dire, 30,0 % < CV ≤ 57,40 %); ou

iii) de 66,7 % à 150,0 %, si l'$é_{MR} > 0{,}534$ (c'est-à-dire, CV > 57,4 %).

b) La SSC moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement;

c) La concentration maximale (C_{max}) moyenne relative du produit à l'essai par rapport au produit de référence devrait se situer dans la fourchette allant de 80,0 % à 125,0 %, inclusivement.

Références :

Endrenyi L. et Tothfalusi L. (2009). Regulatory conditions for the determination of bioequivalence of highly variable drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences 12: 138-149.

Tothfalusi L. et Endrenyi L. (2012). Sample Sizes for Designing Bioequivalence Studies for Highly Variable Drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences 15(1) 73-84.

Comme solution de rechange à l'utilisation d'intervalles de bioéquivalence élargis pour les PPHV, on peut prendre en considération la variabilité des paramètres pharmacocinétiques du médicament dans le plan de l'étude. Par exemple, il pourrait être possible de justifier a priori la tenue d'une étude auprès d'une sous-population sélectionnée au préalable, par exemple des sujets au métabolisme lent, au sein de laquelle la variabilité pourrait être plus faible pour le médicament particulier à l'étude. Étant donnée la souplesse du plan d'étude, il n'est pas nécessaire d'appliquer des normes de bioéquivalence spéciales.

2.1.1.9 Médicaments dont les concentrations endogènes sont mesurables

Dans les essais croisés, le produit à l'essai et le produit de référence devraient être administrés au même moment de la journée, et ce, pour neutraliser le rôle possible de la variation diurne dans les différences observées entre les produits.

Les doses du médicament devraient être assez élevées pour qu'on puisse distinguer les concentrations exogènes des concentrations endogènes.

La correction en fonction des concentrations endogènes individuelles devrait se faire en soustrayant la concentration endogène de base estimée de chaque concentration post-dose du profil. Il est recommandé de calculer les concentrations de base individuelles dans chaque période en faisant la moyenne de trois concentrations dans un intervalle bien choisi avant l'administration de la dose, étant donné les fluctuations connues des concentrations endogènes. Les concentrations négatives devraient être ramenées à zéro. Les concentrations plasmatiques corrigées par rapport aux valeurs de base devraient être utilisées dans les analyses statistiques.

D'autres méthodes de correction en fonction des concentrations endogènes peuvent être acceptables, mais doivent être clairement justifiées et énoncées a priori dans le protocole d'étude. Il est recommandé de consulter au préalable un représentant de Santé Canada.

2.1.1.10 Médicaments pour lesquels des études de pharmacodynamie peuvent remplacer de façon pertinente les études de biodisponibilité comparatives des formes pharmaceutiques orales

Une étude pharmacodynamique peut être utilisée pour établir la bioéquivalence ou la comparabilité in vivo lorsqu'elle constitue un essai légitime et robuste de performance du produit. Lorsque le promoteur ne présente que des données sur la pharmacodynamie, il devrait mentionner brièvement les autres méthodes qui ont été essayées et donner les raisons pour lesquelles elles ne convenaient pas ou indiquer pourquoi il ne pouvait pas utiliser d'autres méthodes.

Les résultats finaux de l'étude et le calendrier des évaluations des réponses doivent être choisis de manière que l'on obtienne des résultats quantitatifs permettant d'effectuer des analyses d'équivalence comparables à celles réalisées lors des études de biodisponibilité comparative ou de bioéquivalence standard. Ces études doivent comprendre des mesures de l'ampleur, du début et de la durée des réponses. Par exemple, une réponse pharmacodynamique cumulative peut être évaluée de façon analogue à une SSC, et le pic de la réponse peut être évalué de façon analogue à une C_{max}. Pour que l'on puisse établir la comparabilité, ces résultats doivent faire l'objet d'une évaluation par rapport à des critères d'acceptation qui sont semblables à ceux définis pour les études de biodisponibilité comparative. Ces critères devraient être prédéfinis dans le protocole de l'étude.

Annexe 1

Glossaire

Biodisponibilité
Vitesse et degré d'absorption d'un médicament dans la circulation générale.

Bioéquivalence
Forte similitude de la biodisponibilité de deux produits pharmaceutiques (de même forme galénique) provenant de la même dose molaire et qui sont peu susceptibles de produire des différences cliniques pertinentes en ce qui concerne les effets thérapeutiques, les effets indésirables ou les deux à la fois.

Bioéquivalent
Le produit à l'essai et le produit de référence sont dits bioéquivalents lorsqu'ils contiennent un ou des médicaments identiques et que, après comparaison dans le cadre d'une étude de biodisponibilité appropriée, ils répondent aux normes de vitesse et de degré d'absorption précisées dans la présente ligne directrice.

C_{max} (concentration maximale observée)
Concentration maximale (ou pic de concentration) observée.

C_{min} (concentration minimale observée)
Concentration minimale observée.

Exactitude
Mesure dans laquelle une valeur déterminée expérimentalement correspond à la valeur vraie ou absolue.

Forme pharmaceutique à libération modifiée
Forme pharmaceutique pour laquelle des caractéristiques de libération du médicament dans le temps ou le lieu de libération ont été choisis pour réaliser des objectifs thérapeutiques ou pratiques qui ne sont pas à la portée des formes pharmaceutiques conventionnelles.

Les formes pharmaceutiques à libération modifiée sont des formes pharmaceutiques qui diffèrent des formes pharmaceutiques conventionnelles sur le plan de la vitesse de libération. Aux fins de la présente ligne directrice, les formes à libération modifiée englobent les formes pharmaceutiques conçues pour atteindre un ou plusieurs des objectifs suivants :

- retarder la désintégration, la désagrégation ou la dissolution de manière à modifier la vitesse de dégradation.
- retarder ou ralentir la vitesse d'absorption de façon à réduire la probabilité d'effets gastro-intestinaux ou d'autres effets indésirables (par exemple, formes pharmaceutiques gastro-résistantes).
- fournir des concentrations efficaces de médicament pendant une période plus longue après l'administration d'une dose unique.
- libérer le médicament au départ à une vitesse similaire à celle obtenue avec la forme conventionnelle, et fournir des concentrations efficaces de médicament pendant une période plus longue.
- réduire au minimum les variations dans les concentrations de médicament pendant l'intervalle posologique.
- faire en sorte qu'après l'administration d'une dose unique, les courbes de concentration en fonction du temps présentent de multiples pics et creux (c'est-à-dire, forme pharmaceutique multiphasique à libération modifiée).

Forme pharmaceutique
Ingrédient ou mélange d'ingrédients particuliers, c'est-à-dire de substances médicamenteuses et d'excipients en quantités précises, définissant un produit donné.

Intervalle de confiance à 90 %
Intervalle autour de la valeur estimative qui garantit à 90 % qu'il contient la valeur véritable.

Pharmacocinétique non linéaire
Terme général désignant la dépendance liée à la dose ou au temps des paramètres pharmacocinétiques découlant de facteurs associés à l'absorption, au premier passage, à la fixation et à l'excrétion.

Précision
Terme qui dénote l'étroitesse de l'accord des valeurs obtenues au cours de l'analyse de plusieurs échantillons d'un même spécimen; on l'indique habituellement par le coefficient de variation (écart-type relatif).

SSC (surface sous la courbe)
Surface sous la courbe de concentration en fonction du temps. Le symbole SSC peut être qualifié par une durée précise (par exemple, 72 heures, ou $SSC_{0\text{-}72h}$), le temps de la dernière concentration quantifiable (SSC_T) ou l'infini (SSC_I).

SSC_{tau} (SSC pendant l'intervalle posologique)
Surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre pendant l'intervalle posologique dans une étude à doses multiples.

SSC_I (SSC à l'infini)
Surface obtenue en extrapolant jusqu'à l'infini la SSC_T. On peut calculer cette valeur en ajoutant la quantité C_T/λ à la SSC_T, où C_T est la dernière concentration quantifiable et λ est la constante de vitesse terminale d'élimination.

$SSC_{Réftmax}$
Surface sous la courbe du produit à l'essai au moment de la concentration maximale du produit de référence, calculée pour chaque sujet de l'étude.

SSC_T (SSC au moment de la dernière concentration quantifiable)
La surface qui se trouve sous la courbe de la concentration en fonction du temps correspondant au moment auquel a été enregistrée la dernière concentration quantifiable.

SSC partielle
La surface partielle qui se trouve sous la courbe de la concentration en fonction du temps suivant un intervalle de temps restreint après l'administration du médicament.

SSC $partielle_{0\text{-}72\ h}$ (SSC jusqu'à 72 h)
La surface qui se trouve sous la courbe de la concentration en fonction du temps pour un intervalle de temps s'échelonnant entre 0 et 72 heures.

Produits pharmaceutiques à haute variabilité (PPHV)
Un produit pharmaceutique peut être considéré comme un PPHV si le coefficient de variation (CV) intra-sujets de la SSC de la concentration en fonction du temps pour le produit de référence est supérieur à 30,0 %.